

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-8-22

КОМБИНИРОВАННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНИРОВАННАЯ И НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРА С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ: ПЕРВЫЙ В РФ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Готье^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, А.Р. Монахов^{1, 2}, М.А. Болдырев¹, В.К. Богданов¹,
Д.М. Бондаренко¹, С.И. Зубенко¹, Н.П. Можейко¹, М.Г. Минина^{1, 3}, О.М. Цирульникова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель: проанализировать серию случаев и оценить безопасность и эффективность применения в клинической практике протокола комбинированной последовательной двойной гипотермической оксигенированной (D-HOPE) и нормотермической (NMP) машинной перфузии с целью кондиционирования и оценки жизнеспособности трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями (ДРК). **Материалы и методы.** С ноября по декабрь 2024 года в НМИЦ ТИО было проведено два сеанса комбинированной D-HOPE и NMP аллографтов печени, полученных от ДРК со смертью головного мозга. Перфузия проводилась с использованием аппарата ИК после предшествующего периода статической фармакохолодовой консервации (СФХК). Использовался перфузат на основе раствора НТК и эритроцитарной взвеси для этапов D-HOPE и NMP соответственно. Перфузия проводилась с поддержанием параметров температуры и гемодинамики и оценки лабораторных показателей согласно разработанному в НМИЦ ТИО протоколу. **Результаты.** В результате перфузии аллографт № 1 был признан нежизнеспособным из-за роста уровня лактата после 3 часов перфузии и отсутствия метаболизма глюкозы. Срок СФХК составил 424 минуты, D-HOPE – 120 минут, NMP – 300 минут, общее время консервации – 844 минуты. Аллографт № 2 достиг критериев жизнеспособности и был успешно трансплантирован. Срок СФХК составил 260 минут, D-HOPE и NMP – 124 и 480 минут соответственно. Общее время консервации составило 884 минуты. Пиковые значения АСТ, АЛТ и общего билирубина у реципиента составили 922,5 ед/л, 613 ед/л и 63,3 мкмоль/л соответственно. Единственным осложнением у реципиента было острое почечное повреждение, потребовавшее проведения 2 сеансов гемодиализа. Срок госпитализации составил 14 дней без необходимости повторных госпитализаций. На момент написания работы пациент жив, осложнений нет, срок наблюдения составил 3 месяца. **Заключение.** Комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени – безопасная и эффективная методика, позволяющая уменьшить ишемически-реперфузионно-консервационное повреждение и оценить жизнеспособность маргинальных трансплантатов печени, а также уменьшить количество потенциальных осложнений у реципиента и расширить донорский пул за счет использования аллографтов от ДРК.

Ключевые слова: *ex vivo перфузия, трансплантация печени, машинная перфузия.*

Для корреспонденции: Болдырев Михаил Александрович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

Corresponding author: Mikhail Boldyrev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

COMBINED SEQUENTIAL HYPOTHERMIC OXYGENATED AND NORMOTHERMIC MACHINE PERFUSION FOR LIVER TRANSPLANT FROM AN EXPANDED CRITERIA DONOR: FIRST CLINICAL APPLICATION IN RUSSIA

S.V. Gautier^{1, 2}, N.V. Grudin¹, A.R. Monakhov^{1, 2}, M.A. Boldyrev¹, V.K. Bogdanov¹, D.M. Bondarenko¹, S.I. Zubenko¹, N.P. Mozheiko¹, M.G. Minina^{1, 3}, O.M. Tsiurlikova^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

Objective: to analyze a clinical case series and evaluate the safety and efficacy of a sequential machine perfusion protocol combining dual hypothermic oxygenated perfusion (D-HOPE) and normothermic machine perfusion (NMP) for conditioning and viability assessment of liver grafts retrieved from expanded criteria donors (ECD) in routine clinical practice. **Materials and methods.** Between November and December 2024, two sessions of combined D-HOPE followed by NMP were conducted at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs («Shumakov Research Center») using liver allografts obtained from ECD after brain death. Following an initial period of static cold storage (SCS), machine perfusion was initiated using a circulatory assist device. A histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK)-based perfusate was used during the D-HOPE phase, while a red blood cell (RBC) suspension was used during the NMP stage. Throughout perfusion, temperature and hemodynamic parameters were continuously monitored and maintained. Laboratory parameters were assessed at designated intervals, in accordance with the institutional protocol developed at Shumakov Research Center. **Results.** Allograft #1 was deemed non-viable due to elevated lactate levels after 3 hours of perfusion and lack of glucose metabolism. The preservation times were as follows: SCS – 424 minutes, D-HOPE – 120 minutes, NMP – 300 minutes, totaling 844 minutes. Allograft #2 met the viability criteria and was successfully transplanted. Preservation times were: SCS – 260 minutes, D-HOPE – 124 minutes, NMP – 480 minutes, with a total preservation time of 864 minutes. Post-transplant peak levels of AST, ALT, and total bilirubin in the recipient were 922.5 U/L, 613 U/L, and 63.3 μ mol/L, respectively. The only postoperative complication was acute kidney injury, managed with two sessions of hemodialysis. The patient was discharged after 14 days of hospitalization without need for readmission. At the time of writing, the patient is alive and complication-free, with a follow-up period of 3 months. **Conclusions.** Combined machine perfusion of liver grafts appears to be a safe and effective strategy to mitigate ischemia-reperfusion and preservation-related injury in liver transplantation. It also facilitates viability assessment of marginal liver grafts, reduces potential recipient complications, and expands the donor pool through the use of allografts from ECD.

Keywords: *ex vivo perfusion, liver transplantation, machine perfusion.*

ВВЕДЕНИЕ

Выраженное несоответствие между числом пациентов в листах ожидания и количеством донорских органов считается одной из наиболее актуальных и нерешенных проблем клинической трансплантологии на сегодняшний день [1–3]. По данным Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), на конец 2022 года всего в США в листе ожидания донорской печени находилось 10 548 человек, за тот же период времени 12 862 пациента были включены в лист ожидания и 13 638 человек были исключены из него, а всего за 2022 год было выполнено 9527 трансплантаций печени [3]. Расширение критериев пригодности аллографтов к трансплантации за счет использования органов с выраженным стеатозом от возрастных, гемодинамически не стабильных, находящихся длительное время в ОРИТ доноров, а также от доноров

после остановки кровообращения является одним из основных направлений расширения донорского пула в сложившихся условиях дефицита донорских органов [4, 5]. Однако результаты использования таких «маргинальных» органов от доноров с расширенными критериями (ДРК) исторически характеризуются менее благоприятными результатами трансплантации и послеоперационной выживаемости реципиентов и трансплантатов [6–8, 26]. Так, например, выраженный макровезикулярный стеатоз аллографта (более 60%) ведет к увеличению риска первичного нефункционирования ($p = 0,002$), острого почечного повреждения ($p = 0,040$) и необходимости в ретрансплантации ($p = 0,012$) [9]. Риск потери трансплантата (HR 2,3, 95% ДИ 1,7–3,0) и смерти (HR 2,0, ДИ 95% 1,4–2,8) реципиента в два раза выше после использования органа от донора

после циркуляторной смерти (DCD), при этом билиарные причины потери трансплантата были выше в группе DCD (6% и 1%, $p = 0,04$) [10]. Становится очевидным, что статическая фармакохолодовая консервация (СФХК), будучи «золотым стандартом» сохранения донорских органов на протяжении более чем 30 лет, в эру расширения донорских критериев пригодности не может обеспечить должный уровень протекции аллогraftа от консервационного повреждения. Так, в одном из немногих рандомизированных контролируемых исследований по машинной перфузии трансплантатов печени использование машинной перфузии по сравнению с СФХК позволило снизить частоту ранней дисфункции аллогraftа печени на 14% (26% vs 40%, ОР 0,61; 95% ДИ, 0,39–0,96), а число неанастомотических билиарных стриктур – на 12% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,14–0,94; $p = 0,03$) [14]. Использование динамической или перфузионной консервации для защиты маргинальных аллогraftов печени от губительных последствий ишемически-реперфузионно-консервационного повреждения (ИРКП) позволяет не только достигнуть результатов, сопоставимых с использованием трансплантатов от стандартных доноров, но и увеличить количество используемых органов для трансплантации на 20 и более процентов [11–14, 52].

Комбинированная последовательная машинная перфузия является активно внедряемым методом перфузионного кондиционирования аллогraftов печени [11, 23, 24]. Благодаря восстановлению пула АТФ в клетках на фоне низкой энергетической потребности в условиях гипотермии и утилизации продуктов анаэробного метаболизма, таких как сукцинат и НАДН⁺, на этапе гипотермической оксигенированной машинной перфузии (НОРЕ), а также медленному согреванию аллогraftа на фоне непрерывной оксигенированной перфузии в течение управляемого кислородного согревания (COR) оптимизируется состояние трансплантата перед началом непосредственно оценки его жизнеспособности на этапе нормотермической машинной перфузии (NMP) [11, 18, 23]. Несмотря на отсутствие должной доказательной базы, комбинированная последовательная перфузия считается перспективным направлением развития машинной перфузии.

В НМИЦ ТИО с 2024 года активно развивается программа машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями. В данной статье нами представлен первый в России опыт применения NMP в клинической практике в составе комбинированного протокола D-НОРЕ – NMP. В первом случае от использования органа было решено отказаться по причине недостижения им критериев жизнеспособности, во втором случае – трансплантировать достигший критериев жизнеспособности орган реципиенту.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Трансплантат печени

Во всех случаях использовались отклоненные другими центрами аллогraftы печени от доноров с расширенными критериями согласно определению Eurotransplant [25] с модификациями НМИЦ ТИО (1 и более критериев):

- возраст ≥ 65 лет;
- доноры с небьющимся сердцем (donation after circulatory death, DCD);
- макровезикулярный стеатоз $\geq 40\%$ (биопсия либо визуальная оценка);
- индекс массы тела ≥ 30 ;
- уровень натрия в крови донора ≥ 165 ммоль/л;
- время в ОРИТ/ИВЛ более 7 суток;
- прогнозируемое время холодовой ишемии ≥ 13 часов;
- АСТ > 99 ед/л;
- АЛТ > 105 ед/л;
- общий билирубин > 51 ммоль/л;
- необходимость использования адреналина;
- массивная вазопрессорная поддержка (норадреналин более 500 нг/кг/мин);
- периоды гипотензии (СрАД < 60 мм рт. ст. в течение 10 и более минут);
- анамнез злоупотребления алкоголем либо поступление в ОРИТ в состоянии алкогольного опьянения;
- индекс риска донора (Donor risk index, DRI) $> 1,7$ [26];
- VAR-индекс > 18 [27].

Во всех случаях использовались трансплантаты от доноров со смертью головного мозга. Мультиорганный эксплантация печени у донора осуществлялась по стандартной для РФ методике [28]. Нарушений в ходе изъятия, транспортировки и последующего хранения выявлено не было.

По модифицированной схеме проводилась предтрансплантационная обработка аллогraftа: вначале выделялась воротная вена, после чего последняя герметизировалась и канюлировалась с использованием канюли 26 Fr. После канюляции воротной вены начиналась процедура НОРЕ. В связи с необходимостью последующего проведения процедуры NMP, требующей канюляции как воротной вены, так и печеночной артерии, НОРЕ проводилась в режиме Dual-НОРЕ (D-НОРЕ, через воротную вену и печеночную артерию). Следует отметить, что непосредственный положительный протективный эффект D-НОРЕ по сравнению со стандартной НОРЕ на этапе гипотермической перфузии на данный момент остается вопросом для исследований, двойная канюляция выполнялась нами ввиду необходимости в последующей NMP, требующей как артериальной, так и портальной перфузии [29, 30].

Выделялась и канюлировалась канюлей 10 Fr печеночная артерия трансплантата. Инициировалась перфузия через печеночную артерию. После окончания сеанса D-HOPE трансплантат помещался в отдельный таз с ледовой крошкой и перфузионным раствором до момента подключения к NMP. В это время производилась канюляция желчного протока зондом 6 Fr, канюляция подпеченочного отдела нижней полой вены канюлей 32 Fr. Надпеченочный отдел НПВ пережимался зажимом либо ушивался наглухо. Все аллографты имели стандартную сосудистую анатомию, тем не менее в случае наличия абберантной печеночной артерии необходимо сформировать временный или окончательный анастомоз с основной артерией для обеспечения адекватной перфузии. Взвешивание трансплантатов проводилось до начала перфузии, после окончания D-HOPE и после окончания NMP. Биопсия проводилась до начала перфузии, после сеанса D-HOPE, после сеанса NMP и в конце операции.

Комбинированная перфузионная консервация

Следует отметить, что на данный момент отсутствует общепринятый апробированный алгоритм выбора оптимального метода перфузионной консервации аллографтов печени [31].

Для проведения перфузии использовался стандартный комплект расходного материала и оборудования для искусственного кровообращения во время кардиохирургических операций. Материально-техническое обеспечение включало в себя аппарат для проведения искусственного кровообращения (Sorin Stockert S5, LivaNova, Великобритания), терморегулирующее устройство Stockert 3T (LivaNova, Великобритания), оксигенатор Affinity NT (Medtronic, США), терморегулирующий аппарат и комплект ма-

гистралей. Схема перфузионного контура для проведения «бесшовной» (то есть не требующей замены комплекта магистралей при переходе от D-HOPE к NMP) машинной перфузии является разработкой НМИЦ ТИО и состоит из магистралей для подачи перфузата в воротную вену и в печеночную артерию, линии дренажа перфузата из нижней полой вены трансплантата, линии дренажа перфузата из контейнера для органа и кардиотомного резервуара.

На обоих этапах перфузия проводилась с регуляцией по потоку для достижения должных показателей перфузионного давления.

Первый этап комбинированной машинной перфузии включал в себя 2-часовой сеанс D-HOPE. В состав перфузата включался раствор НТК в объеме 3 литра, дополненный раствором альбумина человеческого 25% – 150 мл для создания коллоидно-осмотического давления, и антиоксидант ацетилцистеин 2100 мг. Проводилась непрерывная рециркуляция перфузата со скоростью потока 1 литр в минуту. Проводился мониторинг кислотно-щелочного состояния (КЩС) перфузата каждые 30 минут перфузии. Стандартный биохимический анализ перфузата проводился каждые 30 минут перфузии. Общий вид аллографта по время проведения D-HOPE продемонстрирован на рис. 1.

После сеанса D-HOPE аллографт отключался от перфузионного контура, проводилось промывание магистралей контура от перфузата с помощью 5% раствора декстрозы. После опорожнения контура от раствора декстрозы последний заполнялся перфузатом для проведения сеанса NMP. Рекомендуемые параметры перфузии отражены в таблице.

После начала рециркуляции перфузата и достижения его целевой температуры в контуре корректировался его состав после получения результатов пробы КЩС. Далее начинался сеанс NMP длитель-

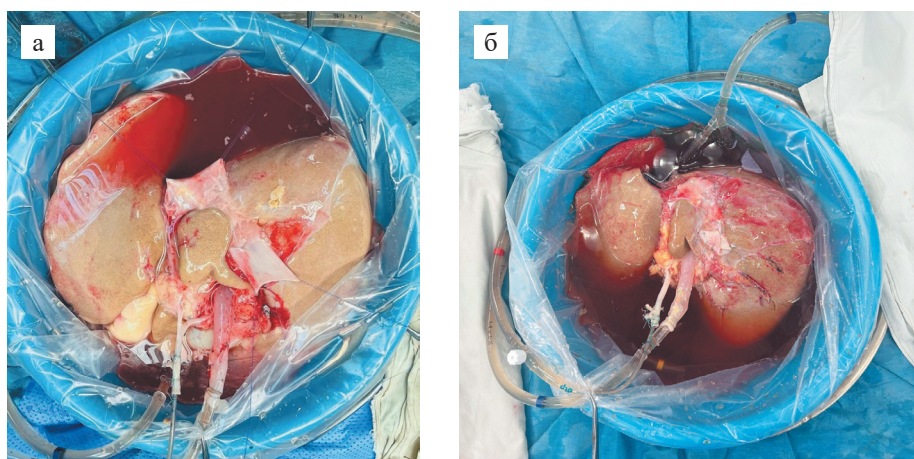


Рис. 1. Аллографты печени во время гипотермической оксигенированной машинной перфузии: а – случай № 1, отказ; б – случай № 2, трансплантирован

Fig. 1. Liver allografts during hypothermic oxygenated machine perfusion: a – Case № 1, non-viable; б – Case № 2, transplanted

ностью не менее 4 часов. Через перфузор осуществлялась непрерывная инфузия гепарина (1000 ед/ч) и алпростадила (5–10 мкг/ч). Общий вид аллографта

та печени во время нормотермической машинной перфузии продемонстрирован на рис. 2, выделение желчи во время NMP – рис. 3.

Таблица

Рекомендованные режимы перфузии при гипотермической оксигенированной и нормотермической машинной перфузии

Recommended perfusion parameters for hypothermic oxygenated and normothermic machine perfusion of liver allografts

Параметр	Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия [20, 63, 40]	Нормотермическая машинная перфузия [23, 28, 40]
Температура перфузата (°C)	8–10	36–38
Уровень оксигенации (pO ₂ , мм рт. ст.)	400–600	90–200
Поток, печеночная артерия (мл/мин)	40–70	>150–300
Поток, воротная вена (мл/мин)	300–400 (до 500)	>500
Давление, печеночная артерия (мм рт. ст.)	20–25	60–70
Давление, воротная вена (мм рт. ст.)	3–5	10–13

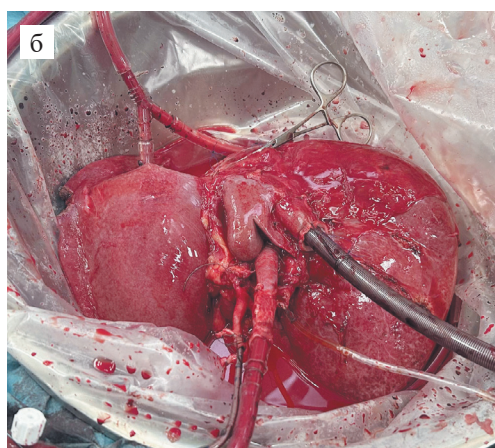
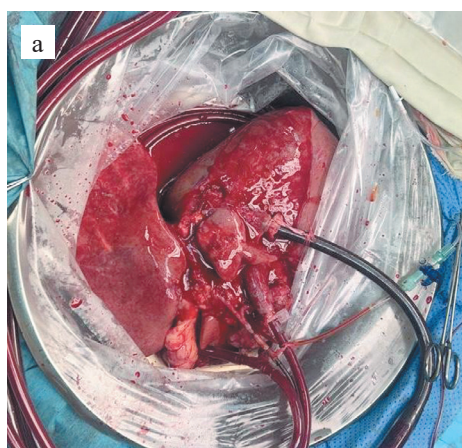


Рис. 2. Аллографты печени во время нормотермической машинной перфузии: а – случай № 1, отказ; б – случай № 2, трансплантирован

Fig. 2. Liver allografts during normothermic machine perfusion: a – Case № 1, non-viable; б – Case № 2, transplanted

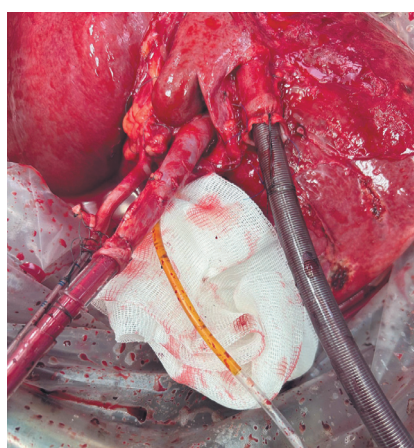


Рис. 3. Выделение желчи трансплантатом № 2 в ходе нормотермической машинной перфузии

Fig. 3. Bile secretion by allograft in Case № 2 during normothermic machine perfusion

В дальнейшем проба КЩС проводилась каждые 30 минут перфузии. Стандартный биохимический анализ перфузата и КЩС-анализ желчи проводился через 30 минут от начала перфузии, далее каждый час перфузии. Перфузионные потоки, давление, количество оборотов насоса в минуту, температура аллографта, консистенция, гомогенность перфузии, уровень оксигенации, объем и характеристики отделяемой желчи мониторировались непрерывно с фиксацией данных каждые 30 минут. Данные перфузии вносились в карту проведения перфузии перфузионного протокола, разработанного в НИИЦ ТИО.

Критерии жизнеспособности

Оценка жизнеспособности аллографта печени на этапе D-NORE не проводилась, определение концентрации флавин-моноклеотида (ФМН) в перфузате является перспективным направлением, требующим

прецизионного изучения [32–34]. Использование «классических» показателей метаболизма (лактат, глюкоза, рН) и повреждения органа (ЛДГ, АСТ, АЛТ) на этапе гипотермической перфузии остается предметом исследований и на данный момент не является общепринятым методом оценки жизнеспособности [34].

Следует отметить, что единые общепринятые валидированные критерии оценки жизнеспособности на этапе NMP также отсутствуют, в связи с чем каждая группа использует либо собственные, либо ранее разработанные критерии [35, 36]. После анализа имеющейся литературы нами было принято решение взять за основу критерии VITTAL, разработанные и апробированные в ходе исследования VITTAL, Birmingham, UK [20]. Критерии были модифицированы, в том числе за счет включения обязательного качественного анализа желчи на основании работ van Leeuwen и Matton [11, 37].

Оценка гепатоцеллюлярного звена аллографта

Обязательный критерий: лактат перфузата менее 2,5 ммоль/л после 4 часов перфузии (обязательно) либо стабильное снижение лактата (лактат менее 2,5 ммоль/л через 5 часов либо лактат менее 2,0 ммоль/л через 6 часов).

Наличие *двух и более* из следующих критериев:

- продукция желчи суммарным объемом не менее 5 мл, при этом 4 или более мл за последний час, а в идеале более 10 мл в час;
- рН перфузионного раствора более 7,3 без необходимости постоянной инфузии или болюсов гидрокарбоната натрия;
- наличие метаболизма глюкозы (прогрессивное снижение уровня глюкозы, ответ на болюсы и инфузию инсулина);
- стабильные параметры портальной и артериальной гемодинамики (>500 мл/мин и >150 мл/мин соответственно);
- равномерная перфузия паренхимы, мягкая констистенция.

Оценка холангиоцеллюлярного звена аллографта

Необходимо наличие *двух и более* из следующих критериев:

- рН желчи более 7,48 и разница рН между желчью и перфузатом более 0,05;
- концентрация HCO_3^- в желчи более 18 ммоль/л и разница HCO_3^- между желчью и перфузатом более 3,0 ммоль/л;
- концентрация глюкозы в желчи менее 16 ммоль/л и разница в уровне глюкозы между желчью и перфузатом менее $-3,0$ ммоль/л либо отношение глюкозы желчи к глюкозе перфузата менее 0,67.

В случае когда аллографт не соответствовал критериям жизнеспособности, перфузия прекращалась с последующей утилизацией органа. При достижении критериев жизнеспособности перфузия продолжалась с последующим мониторингом всех параметров, параллельно реципиент подавался в операционную, проводилось стандартное анестезиологическое пособие, после чего начинался этап гепатэктомии. После удаления собственной печени перфузия прекращалась, трансплантат охлаждался ледовой крошкой и перфузировался раствором НТК через воротную вену и печеночную артерию объемом 3 и 2 литра соответственно, после чего передавался для последующей имплантации реципиенту.

Трансплантация печени и послеоперационный период

Трансплантация печени выполнялась по технике, предусматривающей гепатэктомию с сохранением либо замещением собственной нижней полой вены реципиента исходя из интраоперационных и анатомических особенностей. Послеоперационный период включал в себя нахождение в отделении реанимации в течение 1 суток с последующим переводом в профильное отделение. Индукция иммуносупрессии проводилась пульс-дозой метилпреднизолона с последующей «быстрой» отменой в течение последующих 4 суток. Такролимус как основной компонент иммуносупрессии вводился на 2-е–3-и сутки с поддержанием целевой концентрации 7–8 нг/мл, микофеноловая кислота либо микофенолата мофетил – при нормализации общего анализа крови. Полный лабораторно-инструментальный мониторинг проводился ежедневно в течение первых 7 послеоперационных суток, через день – в течение второй недели после трансплантации. Острое отторжение трансплантата подозревалось на основании лабораторных данных (рост общего билирубина, уровня аминотрансфераз, ферментов холестаза) при исключении других потенциальных проблем (в том числе сосудистого характера) и подтверждалось проведением пункционной биопсии. Острое почечное повреждение определялось по критериям KDIGO [39]:

- 1) увеличение сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 часов;
- 2) увеличение сывороточного креатинина в $\geq 1,5$ раза (50%) больше базового значения, которое произошло в течение последних 7 суток;
- 3) объем диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в последние 6 часов.

Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП) фиксировалась при достижении следующих критериев [38]:

- 1) билирубин выше 171 мкмоль/л на 7-е послеоперационные сутки;

- 2) МНО >1,6 на 7-е послеоперационные сутки;
- 3) АСТ или АЛТ >2000 ЕД/л в течение первых 7 послеоперационных дней.

Первичное нефункционирование трансплантата (ПНФТ) диагностировалось на основании критериев UNOS [40]:

- смерть либо ретрансплантация в течение первых 7 суток, при этом:
 - АСТ >3000 ЕД/л
 - и один из двух или оба критерия:
 - 1) МНО >2,5;
 - 2) Ацидоз (артериальный рН <7,3, либо венозный рН <7,25, либо лактат >4 ммоль/л).

Ишемическая неанастомотическая холангиопатия (ИНХ) трансплантата печени устанавливалась по совокупности результатов клинического (зуд, иктеричность), лабораторного (повышение маркеров холестаза: ГГТ и щелочной фосфатазы) и инструментального (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, МРХПГ) методов исследования: при наличии у пациента клинических либо лабораторных признаков проводилось инструментальное исследование, диагноз ИНХ подтверждался либо отвергался. При отсутствии клинико-лабораторных признаков в условиях наличия инструментальных признаков ИНХ случай классифицировался как бессимптомная ИНХ.

Доноры

Использовались аллографты печени, полученные от доноров со смертью головного мозга с расширенными критериями. От использования органов отказались все трансплантационные центры, в связи с чем аллографты были включены в программу перфузионной консервации. Краткое описание доноров представлено ниже.

Случай № 1. Донор Г., мужской пол, 58 лет, ИМТ 34,3. Причина смерти: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу (субарахноидальное кровоизлияние). Время нахождения в стационаре и ОРИТ: 1 день. Креатинин: 102 ммоль/л, АСТ: 60 ЕД/л, АЛТ: 45 ЕД/л, общий билирубин: 20 мкмоль/л, уровень натрия плазмы крови: 139 ммоль/л. Обращала на себя внимание плотная консистенция и выраженный стеатоз: визуально более 60%, микроскопически (макровезикулярный стеатоз): 65–70%. Вес аллографта печени до перфузии: 3090 г. Статическая холодовая консервация на момент поступления органа в НМИЦ ТИО: 424 минуты.

Случай № 2. Донор Н., женский пол, 59 лет, ИМТ 45,8. Причина смерти: ОНМК по геморрагическому типу (субарахноидальное кровоизлияние). Остановка эффективного кровообращения 15 минут на догоспитальном этапе. Время нахождения в стационаре и ОРИТ: 3 дня. Креатинин: 90 ммоль/л, АСТ: 26 ЕД/л,

АЛТ: 28 ЕД/л, общий билирубин: 9,9 мкмоль/л, уровень натрия плазмы крови: 136 ммоль/л. Также обращала на себя внимание плотная консистенция и умеренный стеатоз: визуально более 30%, однако патоморфологические данные отличались от визуального исследования: макровезикулярный стеатоз – 5–10%, микровезикулярный стеатоз – 55–60%. Вес аллографта печени до перфузии: 1910 г. Статическая холодовая консервация на момент поступления органа в клинику: 260 минут.

Реципиент

В случае № 2 трансплантат был пересажен реципиенту, идентичному по системе АВ0 и совместимому по антропометрическим показателям, 53 лет, страдающему циррозом печени в исходе HBV и HDV-инфекции, MELD 3,0 составил 21 балл. Следует отметить, что пациент страдал от рецидивирующего диуретико-резистентного гидроторакса и асцита, в связи с чем получал массивную диуретическую терапию (спиронолактон 300 мг/сут, торасемид 40 мг/сут) и регулярно госпитализировался в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России для выполнения лапаро- и торакоцентезов.

Параметры перфузии и оценка жизнеспособности

Оценка жизнеспособности аллографта печени на этапе D-NORE не проводилась. Параметры проведения нормотермической перфузии представлены на рис. 4.

Случай № 1. В ходе сеанса D-NORE отмечались высокие показатели цитолиза на 30-й минуте (АЛТ 1500 ЕД/л, АСТ 1600 ЕД/л) и на 60-й минуте (АЛТ 3260 ЕД/л, АСТ 6440 ЕД/л). Лактат перфузата на 60-й минуте составил 3,8 ммоль/л, глюкоза перфузата – 9,6 ммоль/л, разница между рО₂ между притоком и оттоком – 269 мм рт. ст. (рО₂ перфузата притока и оттока – 448 и 179 мм рт. ст. соответственно). Следует отметить, что полученные данные не влияли на дальнейшую тактику и собирались с целью последующего ретроспективного анализа.

На этапе NMP, несмотря на снижение уровня лактата перфузата, достигшего минимума на 180-й минуте (2,1 мкмоль/л), отмечался последующий его рост, в результате чего через 4 часа перфузии уровень составил 4,4 мкмоль/л. Кроме того, несмотря на постоянную инфузию и периодические болюсы инсулина, сохранялся высокий уровень глюкозы перфузата, что говорит о нарушении ее метаболизма в аллографте и нарушении ответа на гормоны, что само по себе является критерием жизнеспособности [41, 42]. Продукция желчи, достигнув пика уже на 30-й минуте перфузии (4 мл), в дальнейшем снижалась и не достигла требуемых значений. Остальные

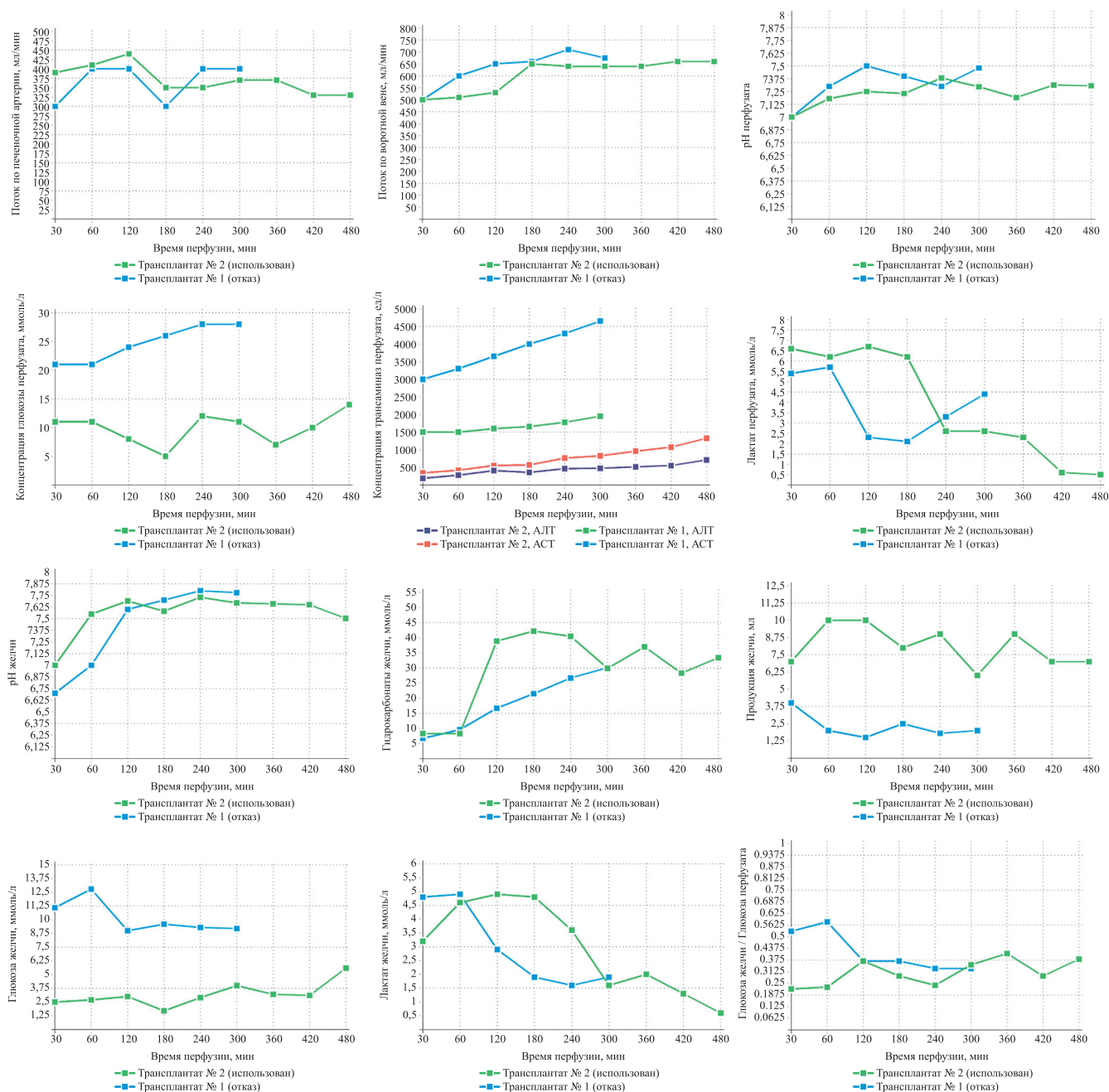


Рис. 4. Параметры перфузии трансплантатов печени в случае № 1 (отказ) и случае № 2 (трансплантирован)

Fig. 4. Perfusion parameters of liver allografts in Case № 1 (non-viable) and Case № 2 (transplanted)

параметры жизнеспособности гепатоцеллюлярного звена оставались в пределах нормальных значений. Вне критериев обращал на себя внимание высокий уровень цитолиза (макс. АСТ 4650 ЕД/мл, АЛТ 1950 ЕД/мл), который рядом групп использовался как один из критериев жизнеспособности [43]. Параметры жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена находились в нормальных пределах. Вес органа после окончания перфузии практически не изменился и составил 3067 г. Так на основании принятых в НМИЦ ТИО критериев жизнеспособности от использования органа было решено отказаться.

Время D-NORE составило 120 минут, время NMP – 300 минут. Общий срок машинной перфузии составил 420 минут, а общий срок консервации органа составил 844 минуты.

Случай № 2. В ходе сеанса D-NORE отмечался умеренный цитолиз на 30-й минуте (АЛТ 645 ЕД/л, АСТ 890 ЕД/л) и на 60-й минуте (АЛТ 799 ЕД/л, АСТ 1095 ЕД/л). Лактат перфузата на 60-й минуте составил 2,3 ммоль/л, глюкоза перфузата – 8,2 ммоль/л, разница между pO_2 между притоком и оттоком – 207 мм рт. ст. (pO_2 перфузата притока и оттока – 452 и 245 мм рт. ст. соответственно).

На этапе NMP по сравнению с 1-м случаем отмечалось более медленное восстановление pH, которое, тем не менее, не требовало болюсов гидрокарбоната натрия. Отмечался метаболизм глюкозы, заключающийся в ее снижении после эпизода гипергликемии и поддержании уровня на околофизиологическом уровне (8–12 ммоль/л). Уровень лактата оставался относительно повышенным, однако на 4-м часе перфузии резко упал и достиг значения 2,6 ммоль/л. Согласно протоколу, в связи с положительной динамикой клиренса лактата было принято решение о продолжении наблюдения в течение последующих 2 часов. На 6-м часе перфузии уровень лактата составил 2,3 ммоль/л, а на 8-м – 0,5 ммоль/л, что соответствует критериям жизнеспособности. Обращал на себя внимание низкий уровень цитолиза. Остальные гепатоцеллюлярные критерии и холангиоцеллюлярные критерии жизнеспособности соответствовали норме. Вес аллогraftа после перфузии составил 2000 г, что практически идентично весу трансплантата до перфузии. Таким образом, аллогraft был признан жизнеспособным. Время D-NOPE составило

124 минуты, время NMP – 480 минут. Общий срок машинной перфузии составил 604 минуты.

Трансплантация печени

В случае № 2 время операции составило 290 минут. Время вторичной тепловой ишемии составило 20 минут, время билиарной ишемии – 40 минут. Общее время консервации органа составило 884 минуты. После венозной реперфузии трансплантата не было отмечено развития постреперфузионного синдрома [44], более того – не было отмечено какой-либо гемодинамической реакции на пуск венозного кровотока. Кровопотеря составила 200 мл, общая гемотрансфузия – 1 доза эритроцитарной массы.

Послеоперационный период

Схематическое изображение лабораторной динамики в послеоперационном периоде представлено на рис. 5.

Пиковый уровень АСТ составил 922,5 ед/мл, АЛТ – 613 ед/мл, наблюдался на 1-е послеоперационные сутки. Пиковый уровень МНО (1,68) и уровень общего билирубина (63,3) также пришелся на

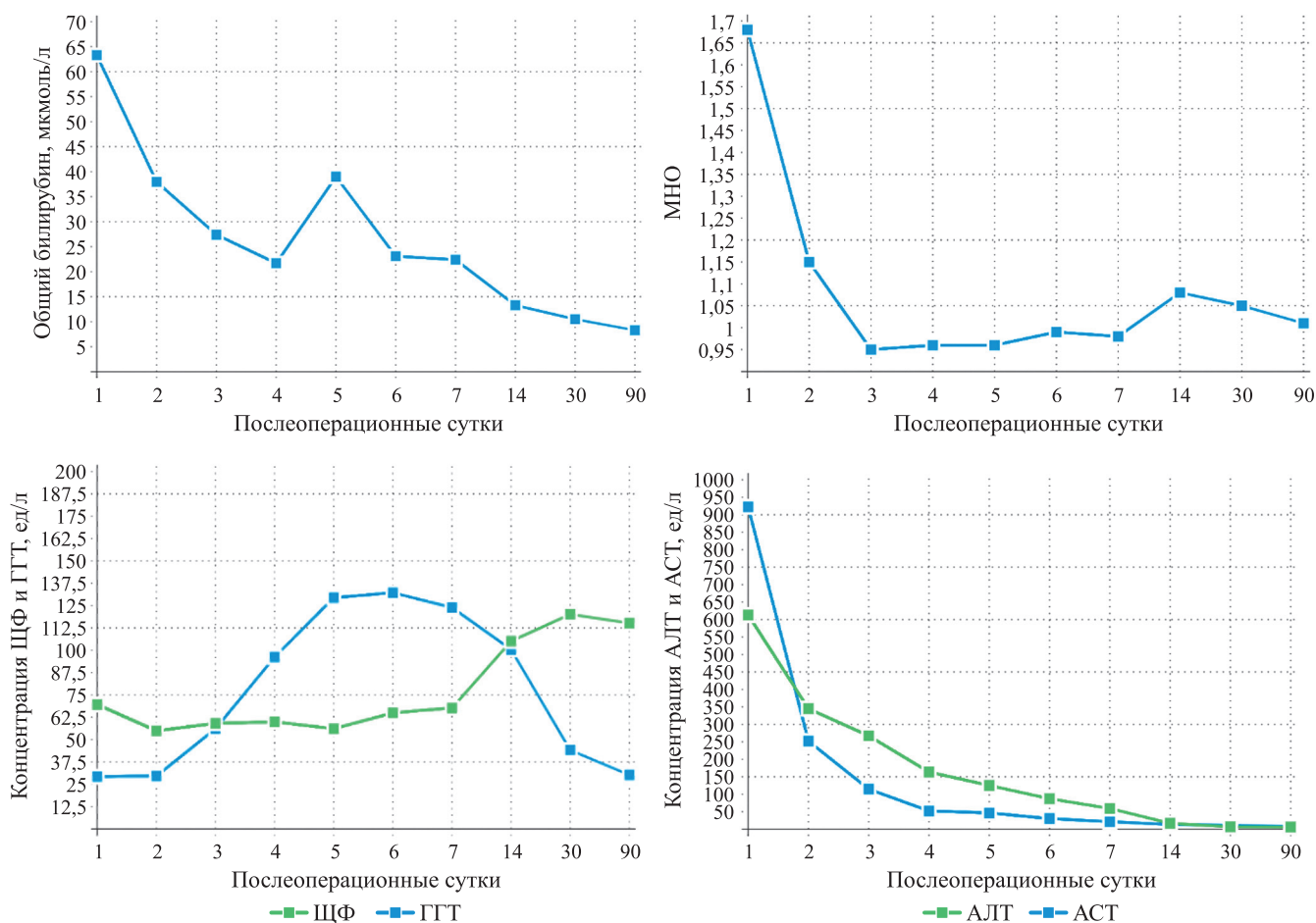


Рис. 5. Лабораторная динамика послеоперационного периода у реципиента печени в случае № 2

Fig. 5. Laboratory dynamics during the postoperative period in the liver recipient (Case No. 2)

1-е послеоперационные сутки с последующей положительной динамикой. Было отмечено развитие острого повреждения почек на 2-е–3-и послеоперационные сутки (пиковый креатинин 400 мкмоль/л, мочевины – 29,2 мкмоль/л), потребовавшее проведения заместительной почечной терапии методом гемодиализа (2 сеанса), после чего явления ОПП полностью регрессировали. Общий срок госпитализации составил 14 суток. В ходе госпитализации в связи с нарастанием респираторно-значимого гидроторакса проводились пункция и дренирование плевральной полости справа (1-е сутки) и слева (2-е сутки). После подбора диуретической терапии гидроторакс регрессировал. Период наблюдения на момент написания статьи составил 3 месяца. Пациент жив; не был повторно госпитализирован за срок наблюдения и на данный момент не нуждается в повторной госпитализации, лабораторно-инструментальные показатели в норме. Следует отметить невыраженное ИРКП, отсутствие развития РДТП, ПНФТ, а также сосудистых и всех видов билиарных осложнений.

Патоморфологическое исследование аллографта печени

Во всех случаях в обязательном порядке проводилось микроскопическое (с использованием световой микроскопии) исследование биоптата аллографта на этапе до начала перфузии, после окончания нормотермической машинной перфузии и перед ушиванием послеоперационной раны реципиента. Биопсия проводилась инцизионным методом с края двух долей печени, помещалась в забуференный 10% раствор формалина и передавалась для патоморфологического исследования.

Предперфузионная биопсия (рис. 6, а) в случае № 1 продемонстрировала, как было ранее отмечено, макровезикулярный стеатоз 65–70% и фиброз печени (F1 по шкале METAVIR), а также диффузно-очаговую умеренную зернистую белковую дистрофию гепатоцитов. *Постперфузионная биопсия* (рис. 6, б) характеризовалась тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением с диффузно-очаговыми некрозами гепатоцитов внутри паренхимы, в первой и третьей зоне ацинусов с кровоизлияниями.

В случае № 2 предперфузионная биопсия (рис. 7, а) продемонстрировала диффузно-очаговую крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов 5–10%, диффузно-очаговую умеренную зернистую белковую дистрофию гепатоцитов, фиброз печени F1–F2 по METAVIR. Постперфузионная биопсия (рис. 7, б) показала умеренные ишемически-реперфузионные повреждения печени. Картина постреперфузионной биопсии также соответствовала умеренному ишемически-реперфузионному повреждению с субкапсулярными некрозами гепатоцитов, вероятнее всего, компрессионного характера (рис. 7, в).

ОБСУЖДЕНИЕ

Машинная перфузия уверенно становится новым «золотым стандартом» консервации аллографтов печени от доноров с расширенными критериями. Тем не менее изолированное применение основных методов машинной перфузии печени – гипотермической оксигенированной (НОРЕ) и нормотермической машинной перфузии (NMP), несмотря на положительные стороны каждого метода, обладает рядом ограничений [13–16]. Так, например, возможности оценки жизнеспособности во время НОРЕ лимитированы определением единственного валидированного показателя – концентрации флавин-моноклеотида

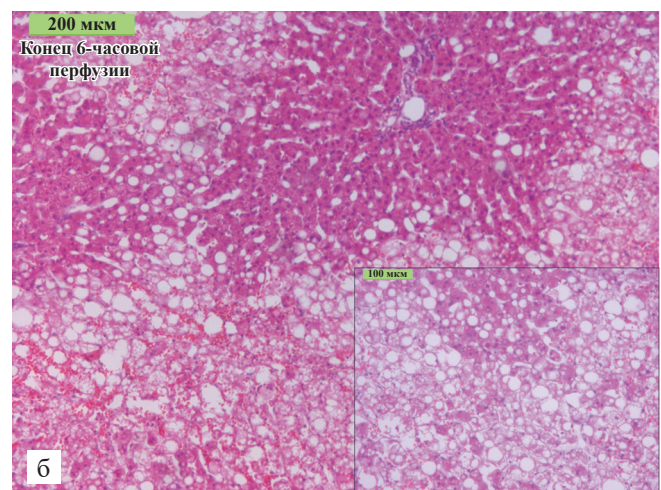
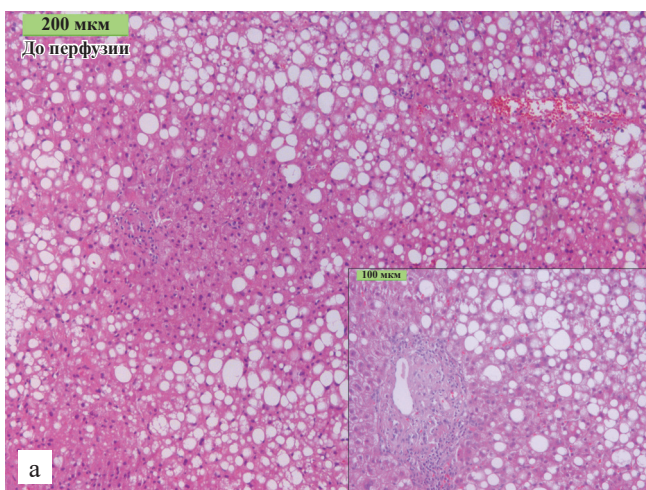


Рис. 6. Микрофотография биоптата аллографта печени в случае № 1: а – до проведения машинной перфузии; б – после машинной перфузии

Fig. 6. Microphotographs of liver allograft biopsy in Case № 1: а – before machine perfusion; б – after perfusion

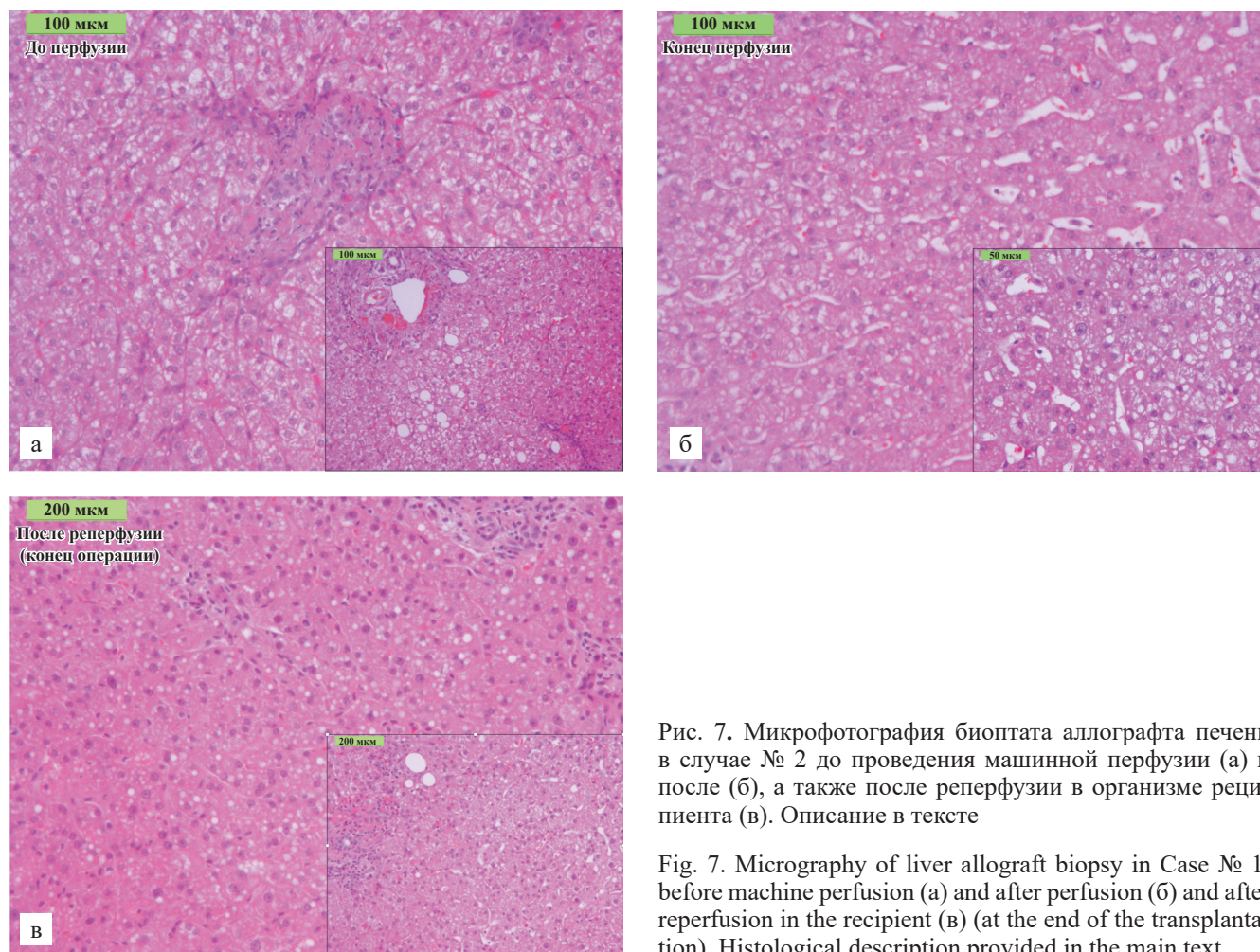


Рис. 7. Микрофотография биоптата аллографта печени в случае № 2 до проведения машинной перфузии (а) и после (б), а также после реперфузии в организме реципиента (в). Описание в тексте

Fig. 7. Micrography of liver allograft biopsy in Case № 1: before machine perfusion (a) and after perfusion (б) and after reperfusion in the recipient (в) (at the end of the transplantation). Histological description provided in the main text

в перфузате [17]. Сама методика ввиду своей специфичности и необходимости использования специализированного оборудования недоступна большинству центров, что в известной степени ограничивает ее широкое внедрение. Несмотря на большой потенциал всесторонней оценки жизнеспособности в ходе NMP, процедура сама по себе не позволяет избежать ИРКП из-за нормотермической реперфузии, хотя и более мягкой за счет *ex vivo* условий [18–20].

Комбинированная перфузия – потенциально новое направление развития машинной перфузии аллографтов печени, позволяющее сочетать в себе положительные стороны нескольких методик [11, 18, 23]. Так, van Leeuwen et al. в ходе комбинированной перфузии 54 аллографтов от доноров высокого риска (средний DRI 2,84, IQR 2,52–3,11) сообщают об успешной трансплантации 63% органов с однолетней выживаемостью трансплантатов и реципиентов 94% и 100% соответственно; при этом не было зафиксировано ни одного случая ПНФТ, неанастомотические стриктуры развились у 1 пациента (3%). Две ретрансплантации были выполнены из-за хронического отторжения (3%) и венозной обструкции (3%) [11].

Резкая смена температуры аллографта с гипотермического (около 4 °C) на нормотермический режим (37 °C) вызывает так называемое rewarming injury, или тепловое повреждение, что вносит дополнительный вклад в повреждение аллографта [18, 21, 22]. Методика управляемого кислородного согревания (controlled oxygenated rewarming, COR) активно внедряется в практику комбинированных протоколов и доказала свою эффективность при изолированном применении в варианте моно-протокола [21]. D. Noyer сообщает о снижении пикового уровня АСТ (суррогатный маркер повреждения аллографта) на 50% (AST 563,5 в группе COR vs 1204 ед/л в группе СФХК, $p = 0,023$) [22]. Тем не менее точные данные касательно эффективности COR в составе комбинированных протоколов отсутствуют, в связи с чем в представленных наблюдениях комбинированный протокол состоял только из «классических» этапов НОРЕ и NMP.

В настоящее время отсутствует общепринятый и валидированный алгоритм выбора оптимального метода перфузии (изолированная или комбинированная, варианты комбинаций) для каждого конкретного органа [31]. Эта проблема представляется нам крайне

актуальной, так как использование «продвинутых» методов динамической консервации, включающих нормотермическую перфузию, для всех органов, которые соответствуют хотя бы одному критерию расширенного донорства, избыточно и экономически нецелесообразно. С другой стороны, применение гипотермической оксигенированной перфузии в отношении аллографтов высокого риска (сочетание нескольких факторов риска) может сопровождаться закономерным ростом числа осложнений. В НИИЦ ТИО метод выполнения перфузионной консервации выбирается исходя из анализа факторов донора и реципиента индивидуально для каждого случая. Накопление опыта проведения перфузии и межцентровое взаимодействие позволят решить проблему выбора перфузионной стратегии в будущем.

Оценка жизнеспособности трансплантатов печени является крайне актуальной темой современных исследований. За основу нами был выбран один из наиболее известных протоколов оценки жизнеспособности, показавший свою эффективность в ходе крупного исследования VITTAL [12, 20]. Следует отметить, что, с одной стороны, излишне строгие критерии ведут к снижению эффективности метода в селекции потенциально жизнеспособных трансплантатов, а с другой – излишняя либерализация ведет к повышению числа осложнений [35, 36]. Panconesi et al. в своей работе продемонстрировали, что при использовании критерия оценки лактата на 6-м часе NMP из 213 аллографтов лишь 13 (6,1%) были признаны нежизнеспособными, в то же самое время этот показатель был бы выше при использовании критериев Groningen (14,6%) и Brisbane (11,2%). Авторы подчеркивают сопоставимые результаты использования так называемых lactate-high аллографтов [51]. В то же время, как было ранее упомянуто в работе Mergental et al., отсутствие обязательных критериев оценки качественного состава желчи привело к развитию ишемической холангиопатии у 4 реципиентов [12, 20]. Ретроспективно было показано, что в трех случаях неанастомотические стриктуры развились у реципиентов асистолических доноров, при этом желчь характеризовалась низким pH (менее 7,65) и низким уровнем гидрокарбонатов (менее 25 ммоль/л) [12]. Мы модифицировали основные критерии VITTAL с учетом анализа имеющейся литературы и включением в них обязательной оценки жизнеспособности билиарного древа. Следует отметить, что на данный момент отсутствуют общепринятые критерии селекции аллографтов на основании их жизнеспособности.

Нами описана перфузия двух органов, от которых отказались все трансплантационные центры из-за высокой «маргинальности» трансплантата. Несмотря на то что при *ex vivo* тестировании жизнеспособнос-

ти аллографтов печени в первом случае было решено отказаться от органа, в случае № 2 донорская печень достигла принятых нами критериев и была успешно трансплантирована реципиенту. Это подчеркивает субъективный характер оценки донорской печени в организме донора и на основании основных клинических данных. Послеоперационный период реципиента протекал гладко, несмотря на развитие острого повреждения почек, которое в некоторой степени может быть связано с исходно скомпрометированным их состоянием на фоне приема больших доз диуретиков. Тем не менее ОПП разрешилось после нескольких сеансов ЗПТ, а срок госпитализации составил 14 дней, что соответствует средним показателям в нашем центре.

По имеющейся на момент написания статьи информации, описанные нами случаи комбинированной перфузии, в особенности нормотермического этапа, являются первыми в отечественной клинической практике. Таким образом, нами была показана высокая эффективность, безопасность и воспроизводимость метода комбинированной перфузии при использовании трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Apr; 35 (2): 100585. doi: 10.1016/j.trre.2020.100585. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33071161.
2. Langone AJ, Helderman JH. Disparity between solid-organ supply and demand. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14; 349 (7): 704–706. doi: 10.1056/NEJMe038117. PMID: 12917309.
3. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Schladt DP, Schnellinger EM, Gauntt K et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2024 Feb; 24 (2S1): S176–S265. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.014. PMID: 38431359.
4. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS, Ekser B, Halazun KJ. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg*. 2020 Oct; 82S: 30–35. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.024. Epub 2020 May 15. PMID: 32422385.
5. Moein M, Bahreini A, Razavi A, Badie S, Coyle S, Abedini M et al. A Review of Long-Term Outcomes of Liver Transplantation Using Extended Criteria Donors in the United States. *J Surg Res*. 2025 Feb; 306: 561–569. doi: 10.1016/j.jss.2024.12.055. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39892300.
6. Zhang T, Dunson J, Kanwal F, Galvan NTN, Vierling JM, O'Mahony C et al. Trends in Outcomes for Marginal Al-

- lografts in Liver Transplant. *JAMA Surg.* 2020 Aug 5; 155 (10): 926–32. doi: 10.1001/jamasurg.2020.2484. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Surg.* 2020 Oct 1; 155 (10): 1002. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4315. PMID: 32777009; PMCID: PMC7407315.
7. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation.* 1992 May; 53 (5): 957–978. doi: 10.1097/00007890-199205000-00001. PMID: 1585489.
8. Lozanovski VJ, Probst P, Arefidoust A, Ramouz A, Aminzadeh E, Nikdad M et al. Prognostic role of the Donor Risk Index, the Eurotransplant Donor Risk Index, and the Balance of Risk score on graft loss after liver transplantation. *Transpl Int.* 2021 May; 34 (5): 778–800. doi: 10.1111/tri.13861. Epub 2021 May 1. PMID: 33728724.
9. De Graaf EL, Kench J, Dilworth P, Shackel NA, Strasser SI, Joseph D et al. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar; 27 (3): 540–546. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06844.x. PMID: 21777274.
10. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, Powell JJ, Gimson AE, van der Meulen JH; UK Liver Transplant Audit. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open.* 2013 Sep 3; 3 (9): e003287. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003287. PMID: 24002984; PMCID: PMC3773642.
11. Van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggewirth IMA et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant.* 2022 Jun; 22 (6): 1658–1670. doi: 10.1111/ajt.17022. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35286759; PMCID: PMC9325426.
12. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boteon YL, Barton D et al. Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes. *Liver Transpl.* 2024 Jan 1; 30 (1): 30–45. doi: 10.1097/LVT.0000000000000270. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38109282.
13. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg.* 2015 Nov; 262 (5): 764–770; discussion 770–771. doi: 10.1097/SLA.0000000000001473. PMID: 26583664.
14. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation – A Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2021 Apr 15; 384 (15): 1391–1401. doi: 10.1056/NEJMoa2031532. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626248.
15. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018 May; 557 (7703): 50–56. doi: 10.1038/s41586-018-0047-9. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29670285.
16. Markmann JF, Vagefi PA, MacConmara MP. Normothermic Machine Perfusion Increases Donor Liver Use. *JAMA Surg.* 2022 Aug 1; 157 (8): 742–743. doi: 10.1001/jamasurg.2022.1424. PMID: 35507357.
17. Eden J, Thorne AM, Bodewes SB, Patrono D, Roggio D, Breuer E et al. Assessment of liver graft quality during hypothermic oxygenated perfusion: The first international validation study. *J Hepatol.* 2025 Mar; 82 (3): 523–534. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.030. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39251091; PMCID: PMC11830552.
18. Van Leeuwen OB, Lantinga VA, Lascaridis B, Thorne AM, Bodewes SB, Nijsten MW et al. ‘Back-to-base’ combined hypothermic and normothermic machine perfusion of human donor livers. *Nat Protoc.* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41596-024-01130-8>.
19. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation.* 2017 May; 101 (5): 1084–1098. doi: 10.1097/TP.0000000000001661. PMID: 28437389; PMCID: PMC5642347.
20. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera MTPR, Boteon YL, Attard J et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun.* 2020 Jun 16; 11 (1): 2939. doi: 10.1038/s41467-020-16251-3. PMID: 32546694; PMCID: PMC7298000.
21. Minor T, von Horn C, Zlatev H, Saner F, Grawe M, Lüer B et al. Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci.* 2022 Dec; 15 (12): 2918–2927. doi: 10.1111/cts.13409. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36251938; PMCID: PMC9747115.
22. Hoyer DP, Mathé Z, Gallinat A, Canbay AC, Treckmann JW, Rauert U et al. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation.* 2016 Jan; 100 (1): 147–152. doi: 10.1097/TP.0000000000000915. PMID: 26479280.
23. Liu Q, Del Prete L, Ali K, Grady P, Bilancini M, Etterling J et al. Sequential hypothermic and normothermic perfusion preservation and transplantation of expanded criteria donor livers. *Surgery.* 2023 Mar; 173 (3): 846–854. doi: 10.1016/j.surg.2022.07.035. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36302699.
24. De Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant.* 2019 Apr; 19 (4): 1202–1211. doi: 10.1111/ajt.15228. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30588774; PMCID: PMC6590255.

25. Oosterlee A, Rahmel A. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2008. 2011.
26. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr; 6 (4): 783–790. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x. Erratum in: *Am J Transplant.* 2018 Dec; 18 (12): 3085. doi: 10.1111/ajt.15155. PMID: 16539636.
27. Martínez JA, Pacheco S, Bachler JP, Jarufe N, Briceño E, Guerra JF et al. Accuracy of the BAR score in the prediction of survival after liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2019 Mar-Apr; 18 (2): 386–392. doi: 10.1016/j.aoh.2019.01.002. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31036493.
28. Погребниченко ИВ. Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации: дис. ... канд. мед. наук. М., 2014; 143. Pogrebnychenko IV. Effektivnoe ispol'zovanie pecheni mul'tiorgannogo donora dlya transplantatsii: dis. ... kand. med. nauk. M., 2014; 143.
29. Koch DT, Tamai M, Schirren M, Drefs M, Jacobi S, Lange CM et al. Mono-HOPE Versus Dual-HOPE in Liver Transplantation: A Propensity Score-Matched Evaluation of Early Graft Outcome. *Transpl Int.* 2025 Feb 5; 38: 13891. doi: 10.3389/ti.2025.13891. PMID: 39974599; PMCID: PMC11835512.
30. De Vries Y, Brüggewirth IMA, Karangwa SA, von Meijenfeldt FA, van Leeuwen OB, Burlage LC et al. Dual Versus Single Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Porcine Livers: Impact on Hepatobiliary and Endothelial Cell Injury. *Transplant Direct.* 2021 Aug 5; 7 (9): e741. doi: 10.1097/TXD.0000000000001184. PMID: 34386578; PMCID: PMC8354629.
31. Sousa Da Silva RX, Weber A, Dutkowski P, Clavien PA. Machine perfusion in liver transplantation. *Hepatology.* 2022 Nov; 76 (5): 1531–1549. doi: 10.1002/hep.32546. Epub 2022 May 17. PMID: 35488496.
32. Schlegel A, Muller X, Mueller M, Stepanova A, Kron P, de Rougemont O et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation. *EBioMedicine.* 2020 Oct; 60: 103014. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103014. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979838; PMCID: PMC7519249.
33. Eden J, Breuer E, Birrer D, Müller M, Pfister M, Mayr H et al. Screening for mitochondrial function before use-routine liver assessment during hypothermic oxygenated perfusion impacts liver utilization. *EBioMedicine.* 2023 Dec; 98: 104857. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104857. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37918219; PMCID: PMC10641151.
34. Patrono D, Catalano G, Rizza G, Lavorato N, Berchialla P, Gambella A et al. Perfusate Analysis During Dual Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts: Correlations With Donor Factors and Early Outcomes. *Transplantation.* 2020 Sep; 104 (9): 1929–1942. doi: 10.1097/TP.0000000000003398. PMID: 32769628.
35. Groen PC, van Leeuwen OB, de Jonge J, Porte RJ. Viability assessment of the liver during *ex situ* machine perfusion prior to transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2024 Aug 1; 29 (4): 239–247. doi: 10.1097/MOT.0000000000001152. Epub 2024 May 17. PMID: 38764406; PMCID: PMC11224566.
36. Jeddou H, Tzedakis S, Chaouch MA, Sulpice L, Samson M, Boudjema K. Viability Assessment During Normothermic Machine Liver Perfusion: A Literature Review. *Liver Int.* 2025 Feb; 45 (2): e16244. doi: 10.1111/liv.16244. PMID: 39821671; PMCID: PMC11740183.
37. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During *Ex Situ* Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation.* 2019 Jul; 103 (7): 1405–1413. doi: 10.1097/TP.0000000000002500. PMID: 30395120; PMCID: PMC6613725.
38. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010 Aug; 16 (8): 943–949. doi: 10.1002/lt.22091. PMID: 20677285.
39. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120 (4): c179–c184. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
40. Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, Foxton MR, Auzinger G, Rela M et al. Improving the Diagnostic Criteria for Primary Liver Graft Nonfunction in Adults Utilizing Standard and Transportable Laboratory Parameters: An Outcome-Based Analysis. *Am J Transplant.* 2017 May; 17 (5): 1255–1266. doi: 10.1111/ajt.14230. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28199762.
41. Eshmunov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefiti M, Schuler MJ, Hagedorn C et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol.* 2020 Feb; 38 (2): 189–198. doi: 10.1038/s41587-019-0374-x. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31932726; PMCID: PMC7008032.
42. Schurink IJ, Willemse J, Verstegen MMA, van der Laan LJW, de Jonge J. Long-Term Perfusion of the Liver Outside the Body: Warming Up for *Ex vivo* Therapies? *Hepatology.* 2020 Oct; 72 (4): 1485–1487. doi: 10.1002/hep.31474. PMID: 33464565; PMCID: PMC7702161.
43. Olumba FC, Zhou F, Park Y, Chapman WC; RESTORE Investigators Group. Normothermic Machine Perfusion for Declined Livers: A Strategy to Rescue Marginal Livers for Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2023 Apr 1; 236 (4): 614–625. doi: 10.1097/XCS.0000000000000555. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36728302.
44. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, Faenza S. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28; 22 (4): 1551–1569. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1551. PMID: 26819522; PMCID: PMC4721988.
45. Parente A, Tirota F, Pini A, Eden J, Dondossola D, Manzia TM, Dutkowski P, Schlegel A. Machine perfusion techniques for liver transplantation – A meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. *J He-*

- patol.* 2023 Nov; 79 (5): 1201–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.027. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37302578.
46. Tingle SJ, Dobbins JJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Mahendran B, Pandanaboyana S, Wilson C. Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Sep 12; 9 (9): CD014685. doi: 10.1002/14651858.CD014685.pub2. PMID: 37698189; PMCID: PMC10496129.
 47. Banker A, Bhatt N, Rao PS, Agrawal P, Shah M, Nayak M, Mohanka R. A Review of Machine Perfusion Strategies in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2023 Mar-Apr; 13 (2): 335–349. doi: 10.1016/j.jceh.2022.08.001. Epub 2022 Aug 10. PMID: 36950485; PMCID: PMC10025749.
 48. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transpl.* 2018 Dec; 24 (12): 1699–1715. doi: 10.1002/lt.25315. PMID: 30058119; PMCID: PMC6588092.
 49. Chen Z, Hong X, Huang S, Wang T, Ma Y, Guo Y et al. Continuous Normothermic Machine Perfusion for Renovation of Extended Criteria Donor Livers Without Recooling in Liver Transplantation: A Pilot Experience. *Front Surg.* 2021 May 24; 8: 638090. doi: 10.3389/fsurg.2021.638090. PMID: 34109206; PMCID: PMC8180843.
 50. Chen Z, Wang T, Chen C, Zhao Q, Ma Y, Guo Y et al. Transplantation of Extended Criteria Donor Livers Following Continuous Normothermic Machine Perfusion Without Recooling. *Transplantation.* 2022 Jun 1; 106 (6): 1193–1200. doi: 10.1097/TP.0000000000003945. Epub 2022 Sep 7. PMID: 34495016; PMCID: PMC9128617.
 51. Panconesi R, Shanmugarajah K, Satish S, Zhang M, Wehrle C, Jiao C et al. Rethinking Lactate's Role as a Post-Transplant Outcome Predictor During Normothermic Machine Perfusion: Science or Speculation? *Am J Transplant.* 2025 Jan; 25 (1 Suppl 1): S126.
 52. Van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ et al. Transplantation of High-risk Donor Livers After *Ex Situ* Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg.* 2019 Nov; 270 (5): 906–914. doi: 10.1097/SLA.0000000000003540. PMID: 31633615.

Статья поступила в редакцию 9.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 9.04.2025